



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

s

Klassierung: 12 p, 1/01  
Int. Cl.: C 07 d 29/12  
Gesuchsnummer: 10199/64  
Anmeldungsdatum: 5. August 1964, 19 Uhr  
Priorität: USA, 21. August 1963  
(303 680)  
Patent erteilt: 31. August 1967  
Patentschrift veröffentlicht: 31. Januar 1968

## HAUPTPATENT

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel

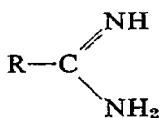
### Verfahren zur Herstellung eines Piperidin-Derivates

Harry Allen Albrecht, Nutley, John Thomas Plati, Rutherford, und Wilhelm Wenner, Upper Montclair (N. J., USA),  
sind als Erfinder genannt worden

1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von [2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthyl]-guanidin, das in seinen verschiedenen stereoisomeren Formen, nämlich als trans-Racemat, in der (+)-trans-Form, in der (-)-trans-Form, als cis-Racemat, in der (+)-cis-Form und in der (-)-cis-Form vorliegen kann, sowie von Säureadditionssalzen hiervon.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin mit Cyanamid oder mit einer Verbindung der Formel



worin R eine Alkylmercaptogruppe, eine Alkoxygruppe, die Pyrazolyl-(1)-gruppe oder eine alkylsubstituierte Pyrazolyl-(1)-gruppe darstellt, oder mit einem Säureadditionssalz hiervon umsetzt. Erhaltene Säureadditionssalze können in die freie Base und die freie Base in Säureadditionssalze übergeführt werden.

Nach einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird somit 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin mit einem S-nieder-Alkyl-pseudothioharnstoff, einem O-nieder-Alkyl-pseudoharnstoff, mit Pyrazolyl-(1)-carbamidin, mit einem substituierten Pyrazolyl-(1)-carbamidin, wie beispielsweise 3,5-Di-(niederalkyl)-pyrazolyl-(1)-carbamidin, oder mit einem Säureadditionssalz einer derartigen Verbindung umgesetzt, wobei die Verwendung der Säureadditionssalze bevorzugt wird. Die in den obigen Verbindungen enthaltenen niederen Alkylgruppen sind beispielsweise solche, welche 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Vorzugsweise werden diese niederen Alkylgruppen von Methylgruppen gebildet. Bevorzugte Ausgangsmaterialien sind somit Säureadditionssalze von S-Methyl-pseudothioharnstoff, von O-Methyl-pseudoharnstoff und von 3,5-Dimethyl-pyrazolyl-

2

(1)-carbamidin. Die bei der Umsetzung des 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamins mit einer das Carbamidinradikal abgebenden Verbindung angewandte Reaktionstemperatur ist nicht von Belang, und es kann diese 5 Umsetzung sowohl bei Raumtemperatur als auch bei Temperaturen unterhalb und oberhalb der Raumtemperatur durchgeführt werden. Ferner kann die Umsetzung bei atmosphärischem Druck oder unter verringertem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden. Zweckmäßig wird diese Umsetzung in einem Medium durchgeführt, welches als Lösungsmittel für die Reaktionsteilnehmer dient. Als solches kann beispielsweise ein polares Lösungsmittel, wie Äthylacetat oder ein geeignetes wässriges Lösungsmittelsystem, welches Wasser 10 und ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel enthält, beispielsweise ein Gemisch von Wasser und einem Alkohol, verwendet werden.

Nach einer anderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das gewünschte [2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthyl]-guanidin durch Umsetzung von 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin mit Cyanamid erhalten. Diese Umsetzung kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Vorzugsweise wird jedoch die Umsetzung in einem indifferenten, nicht polaren Lösungsmittel wie Toluol, Xylol oder der gleichen ausgeführt. Zweckmäßig werden die Reaktionsteilnehmer in ungefähr äquimolaren Mengen verwendet. Es ist aber auch möglich, einen der beiden Reaktionsteilnehmer im Überschuß anzuwenden. Da die Reaktion exotherm ist und in Abwesenheit eines Lösungsmittels sehr stürmisch verlaufen würde, ist die Verwendung eines Lösungsmittels vorzuziehen. Hierbei wird die Reaktion zweckmäßig bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen etwa 100°C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

[2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthyl]-guanidin ist eine basische Verbindung und bildet Säureadditionssalze

mit anorganischen und organischen Säuren, beispielsweise Hydrohalogenide, wie das Hydrochlorid, das Hydrobromid und das Hydrojodid, ferner das Sulfat, Nitrat-Phosphat, Alkyl- und Monoarylsulfonate, wie das Äthansulfonat, das Toluolsulfonat und das Benzolsulfonat, und Salze anderer organischer Säuren, wie das Acetat, das Tartrat, das Maleat, das Citrat, das Benzoat, das Salicylat, das Ascorbat und dergleichen.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin kann durch Reduktion von 2,6-Dimethyl-piperidino-acetonitril erhalten werden, welches seinerseits wieder durch Reaktion von 2,6-Dimethyl-piperidin mit Chloracetonitril gewonnen wird.

Die Umsetzung des 2,6-Dimethyl-piperidins mit Chloracetonitril zum 2,6-Dimethyl-piperidino-acetonitril kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Vorzugsweise wird jedoch ein Lösungsmittel für die Reaktionsteilnehmer verwendet, beispielsweise Benzol, Toluol, Äther, Petroläther und dergleichen. Diese Umsetzung kann sowohl bei Raumtemperatur als auch bei oberhalb oder unterhalb Raumtemperatur liegenden Temperaturen erfolgen. Zweckmäßig wird die Umsetzung bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Das so erhaltene 2,6-Dimethyl-piperidino-acetonitril kann mit einem Reduktionsmittel, wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid oder durch katalytische Hydrierung, beispielsweise unter Verwendung von Raney-Nickel oder Raney-Kobalt, zweckmäßig in Gegenwart von Ammoniak, in das [2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthyl]-amin überführt werden.

Die oben angegebene Reaktionsfolge, nämlich die Umsetzung des 2,6-Dimethyl-piperidins mit dem Chloracetonitril, die Reduktion des erhaltenen 2,6-Dimethyl-piperidino-acetonitrils zum 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin und die Umsetzung des letzteren mit einer das Carbamidinradikal abgebenden Verbindung, bewirkt keine Veränderung der sterischen Konfiguration. Wenn somit cis-2,6-Dimethyl-piperidin als Ausgangsmaterial verwendet wird, so erhält man als Endprodukt cis-[2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthyl]-guanidin, während bei Verwendung von trans-2,6-Dimethyl-piperidin als Ausgangsmaterial das trans-[2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthyl]-guanidin erhalten wird.

[2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthyl]-guanidin in seinen verschiedenen stereoisomeren Formen sowie Säure-additionssalze hiervon, weisen eine hypotensive Wirkung auf. Diese Verbindungen unterscheiden sich in vorteilhafter Weise von bekannten hypotensiv wirksamen Substanzen durch das Fehlen von unerwünschten Nebenwirkungen, wie Freisetzung von Catecholamin, prolongierte Ganglienblockierung und anfängliche zeitweilige Hypertension. Die nach dem erfundungsgemäßen Verfahren erhältlichen Verbindungen bewirken eine anfängliche schwache Ganglienblockierung, welcher eine prolongierte postganglionäre Blockierung folgt.

Die Verfahrensprodukte können als Heilmittel in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inneren Trägermaterial enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form oder in flüssiger Form vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können

auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

#### Beispiel 1

Eine Lösung von 42,2 g cis-2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin und 37,6 g 2-Methyl-2-thiopseudoharnstoff-sulfat in 370 ml Wasser wird über Nacht am Rückfluß erhitzt, wobei ein schwacher Stickstoffstrom über die Oberfläche der Lösung geleitet wird, um das entstehende Methylmercaptan in eine 20%ige Natriumhydroxydösung enthaltende Auffangvorrichtung zu spülen. Das Reaktionsgemisch wird hierauf durch Filtrierung unter Verwendung eines Filterhilfsmittels geklärt und dann unter verminderter Druck auf die Hälfte seines Volumens eingeengt. Nach Zugabe von 700 ml Aceton kristallisiert ein Rohprodukt aus, welches in 120 ml Wasser aufgelöst wird. Die wäßrige Lösung wird hierauf durch Zugabe von 3,2 ml konzentrierter Schwefelsäure stark sauer gestellt und mit 300 ml Aceton versetzt. Es kristallisiert cis-[2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthyl]-guanidin-sulfat mit einem Schmelzpunkt von 305 bis 306°C aus. Diese cis-Verbindung ist das bevorzugte Verfahrensprodukt.

Das als Ausgangsmaterial verwendete cis-2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin wird wie folgt hergestellt:

In einem mit einem Rührer, einem Tropftrichter und einem Kondensator mit Trockenrohr versehenen 2-Liter-Dreihalskolben werden 500 ml Benzol, 53 g Natriumcarbonat und 75,5 g Chloracetonitril eingebracht. Unter heftigem Rühren wird eine Lösung von 113 g cis-2,6-Dimethyl-piperidin in 300 ml Benzol während 10 Minuten zugesetzt. Das Gemisch wird hierauf unter Rühren 8 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann über Nacht stehengelassen.

Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und am Filter mit 100 ml Benzol übergossen. Die so erhaltene Benzollösung wird unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft und der Eindampfrückstand unter Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält auf diese Weise cis-2,6-Dimethyl-piperidino-acetonitril mit einem Siedepunkt von 99 bis 102°/15 mm.

Ein mit einem Rührer, einem Kondensator und einem Tropftrichter versehener 2-Liter-Dreihalskolben wird gründlich mit trockenem Stickstoff gespült. Unter Aufrechterhaltung der Stickstoffzufuhr werden 800 ml wasserfreier Äther und 23,3 g Lithiumaluminiumhydrid in den Kolben eingebracht, und es wird hierzu eine Lösung von 66,2 g cis-2,6-Dimethyl-piperidino-acetonitril in 200 ml trockenem Äther innerhalb eines Zeitraumes von etwa 45 Minuten zugesetzt. Der Zusatz der Lösung wird hierbei so geregelt, daß das Reaktionsgemisch unter schwachem Rückfluß siedet. Hierauf wird unter Rühren 3 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann bei Raumtemperatur über Nacht weitergeführt.

Dem Reaktionsgemisch wird hierauf unter kräftigem Rühren und Kühlen am Eisbad innerhalb eines Zeitraumes von 1 Stunde tropfenweise Wasser (45 ml) zugesetzt. Nach 15 Minuten werden 300 ml mit Wasser gesättigter Äther zugegeben. Hierauf wird 15 Minuten gerührt und das Gemisch filtriert. Der Filterrückstand wird mit 100 ml Äther übergossen und die so erhaltene ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck zur Trockne eingedampft. Nach Destillation des Eindampfrückstandes unter Wasserstrahlvakuum erhält man 2-(cis-2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin, welches bei 383–385°/10 mm siedet.

*Beispiel 2*

Ein Gemisch von 3,38 g rac.-trans-2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin mit 3,01 g 2-Methyl-2-thio-pseudoharnstoff-sulfat und 40 ml Wasser wird über Nacht am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden dem Reaktionsgemisch 80 ml Aceton zugesetzt, wobei ein Rohprodukt (Amid) auskristallisiert. Dieses wird in 10 ml Wasser gelöst, und die Lösung wird mit Schwefelsäure stark angesäuert. Nach Zusatz von 20 ml Aceton kristallisiert rac. trans - [2 - (2',6' - Dimethyl-piperidino)-äthyl]-guanidin-sulfat mit einem Schmelzpunkt von 299 bis 300° aus.

Das als Ausgangsmaterial verwendete rac.-trans-2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin wird wie folgt hergestellt:

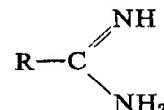
Durch Auflösen von 12 g rac.-trans-2,6-Dimethyl-piperidin-hydrochlorid in 20 ml Wasser, Zugabe von 10 ml 50 % iger Natriumhydroxydlösung und dreimaliger Extraktion mit je 20 ml Benzol wird aus dem Hydrochlorid die Base freigesetzt. Die Benzollösung wird mit Kaliumcarbonat und Natriumsulfat getrocknet und unter kräftigem Rühren einem Gemisch von 5,76 g Chloracetonitril, 4,05 g Natriumcarbonat und 30 ml Benzol zugesetzt. Das Gemisch wird hierauf 8 Stunden am Rückfluß erhitzt, über Nacht stehengelassen, filtriert und unter verminderterem Druck destilliert, wobei man rac.-trans - 2,6 - Dimethyl - piperidino-acetonitril mit einem Siedepunkt von 103–106°/14 mm erhält.

Eine Lösung von 5 g des so erhaltenen rac.-trans-2,6-Dimethyl-piperidino-acetonitrils in 15 ml Äther wird während eines Zeitraumes von 10 Minuten einem Gemisch von 1,66 g Lithiumaluminiumhydrid und 75 ml Äther zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf 3 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden unter Kühlen am Eisbad tropfenweise 34 ml Wasser und hierauf 25 ml von mit Wasser gesättigtem Äther zugesetzt. Nach dem Filtrieren wird die ätherische Lösung über

Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Durch Destillation des Eindampfrückstandes erhält man rac.-trans-2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin mit einem Siedepunkt von 91–92°/13 mm.

## PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von [2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthyl]-guanidin, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin mit Cyanamid oder mit einer Verbindung der Formel



14

worin R eine Alkylmercaptogruppe, eine Alkoxygruppe, die Pyrazolyl-(1)-gruppe oder eine alkylsubstituierte Pyrazolyl-(1)-gruppe darstellt, oder mit einem Säureadditionssalz hiervon umsetzt.

## UNTERANSPRÜCHE

25 1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man das erhaltene Produkt in die Base oder in ein Säureadditionssalz überführt.

26 2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin mit einem Säureadditionssalz eines S-Niederalkyl-pseudothioharnstoffes umsetzt.

30 3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin mit einem Säureadditionssalz eines O-Niederalkyl-pseudothioharnstoffes umsetzt.

35 4. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-(2',6'-Dimethyl-piperidino)-äthylamin mit einem Säureadditionssalz eines 3,5-Di-(niederalkyl)-pyrazolyl-(1)-carbamidins umsetzt.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**